

KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

Application Number : 2000-45585

Date of Application : August 1, 2002

Applicant(s) : DAEWOONG CO., LTD.

COMMISSIONER

[Bibliographic Item]

[Name of Document] Notification of change of information of applicant

[Receptor] Commissioner of the Korean Intellectual Property Office

[Filing Date] October 24, 2002

[Applicant]

[Name] DAEWOONG CO., LTD.

[Code No.] 119980007093

[Indication of Change]

[Contents of change] English name of Applicant

[Before Change] DAEWOONG PHARM. CO., LTD.

[After Change] DAEWOONG CO., LTD.

[Indication of Change]

[Contents of change] A specimen impression of applicant's seal

[Purpose] It is hereby notified pursuant to Article 9 of the Korean Patent Law, Article 12 of the Utility Model Law, Article 28 of the Korean Design Law and Article 23 of the Korean Trademark Law.

[Name of Document] Patent Request

[Type of Right] Patent

[Receptor] Commissioner of the Korean Intellectual Property Office

[Filing Date] August 1, 2002

[Title of Invention]

CORED TABLETS CONTAINING AMOXYCILLIN AND CLAVULANATE

[Applicant]

[Name] DAEWOONG PHARM. CO., LTD.

[Applicant's Code] 1-1998-000709-3

[Agent]

[Name] CHOI, Kyu-Pal

[Agent's Code] 9-1998-000563-8

[Registration No. of General Power of Attorney] 2000-022234-7

[Agent]

[Name] LEE, Eun-Sun

[Agent's Code] 9-1998-000423-1

[Registration No. of General Power of Attorney] 2000-022233-0

[Inventor]

[Name] **YOON, Dong-Jin**

[Identification No.] 750115-1795926

[Postal Code No.] 449-812

[Address] Shinwon Apt. #104-1306,
Dunjeon-Ri, Phogok-Myun,
Yongin-Shi, Kyunggi-do, Republic of Korea

[Nationality] Republic of Korea

[Inventor]

[Name] **LEE, Min-Suk**

[Identification No.] 710217-1489611

[Postal Code No.] 137-788

[Address] Mido-2cha Apt. #501-801,
Banpo-dong, Seocho-ku,
Seoul, Republic of Korea

[Nationality] Republic of Korea

[Inventor]

[Name] **SHIN, Young-Ghil**

[Identification No.] 431006-1009818

[Postal Code No.] 449-912

[Address] Byuk -San Apt. #126-904, Yeonwon-maeul,
Gusung-Myun, Yongin-Shi,
Kyunggi-do, Republic of Korea

[Nationality] Republic of Korea

[Examination Request] Request

[Purpose] A Patent Application, pursuant to Article 42 of the Patent Law, and Request for Examination, pursuant to the provision of Article 60 of the Patent Law, are hereby filed.

Agent CHOI, Kyu-Pal (seal)

Agent LEE, Eun-Sun (seal)

[Fees]

[Basic Filing Fee]	20 sheets	29,000 Won
[Additional Filing Fee]	1 sheets	1,000 Won
[Priority Claim Fee]	0 case	0 Won
[Examination Request Fee]	10 claims	429,000 Won
[Total]		459,000 Won

[Attachment]

Abstract and Specification (Drawings)

대한민국 특허청
KOREAN INTELLECTUAL
PROPERTY OFFICE

별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원번호 : 10-2002-0045585
Application Number

출원년월일 : 2002년 08월 01일
Date of Application AUG 01, 2002

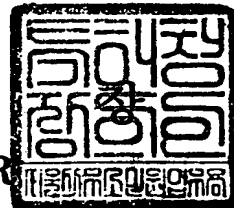
출원인 : 주식회사 대웅
Applicant(s) DAEWOONG CO., LTD.



2003 년 07 월 03 일

특 허 청

COMMISSIONER



출력 일자: 2003/7/4

【서지사항】

출원인정보변경 (경정)신고서

특허청장

20021119

【서류명】

【수신처】

【제출일자】

【출원인】

【명칭】

주식회사 대웅

【출원인코드】

119980007093

【변경(경정)사항】

【변경(경정)항목】

한글 성명(명칭)

【변경(경정)전】

주식회사 대웅제약

【변경(경정)후】

주식회사 대웅

【변경(경정)사항】

【변경(경정)항목】

영문 성명(명칭)

【변경(경정)전】

DAEWOONG CO., LTD.

【변경(경정)후】

DAEWOONG CO., LTD.

【취지】

특허법시행규칙 제9조·실용신안법시행규칙 제12조·
의장법시행규칙 제28조 및 상표법시행규칙 제23조의
규정에 의하여 위와 같이 신고합니다.

출력 일자: 2003/7/4

【서지사항】

【서류명】 출원인정보변경 (경정)신고서
【수신처】 특허청장
【제출일자】 20021024

【출원인】

【명칭】 주식회사 대웅
【출원인코드】 119980007093

【변경(경정)사항】

【변경(경정)항목】 한글 성명(명칭)
【변경(경정)전】 주식회사대웅제약
【변경(경정)후】 주식회사 대웅

【변경(경정)사항】

【변경(경정)항목】 영문 성명(명칭)
【변경(경정)전】 DAEWOONG PHARM. CO., LTD.
【변경(경정)후】 DAEWOONG CO., LTD.

【변경(경정)사항】

【변경(경정)항목】 인감
【변경(경정)전】
【변경(경정)후】

【취지】

특허법시행규칙 제9조·실용신안법시행규칙 제12조·
의장법시행규칙 제28조 및 상표법시행규칙 제23조의
규정에 의하여 위와 같이 신고합니다.

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2002.08.01
【발명의 명칭】	아목시실린 및 클라불라네이트를 함유하는 유효정
【발명의 영문명칭】	CORED TABLETS CONTAINING AMOXYCILLIN AND CLAVULANATE
【출원인】	
【명칭】	주식회사 대웅제약
【출원인코드】	1-1998-000709-3
【대리인】	
【성명】	최규팔
【대리인코드】	9-1998-000563-8
【포괄위임등록번호】	2000-022234-7
【대리인】	
【성명】	이은선
【대리인코드】	9-1998-000423-1
【포괄위임등록번호】	2000-022233-0
【발명자】	
【성명의 국문표기】	윤동진
【성명의 영문표기】	Y00N,Dong Jin
【주민등록번호】	750115-1795926
【우편번호】	449-812
【주소】	경기도 용인시 포곡면 둔전리 신원아파트 104동 1306호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이민석
【성명의 영문표기】	LEE,Min Suk
【주민등록번호】	710217-1489611
【우편번호】	137-788
【주소】	서울특별시 서초구 반포4동 미도2차아파트 501동 801호
【국적】	KR

【발명자】**【성명의 국문표기】**

신영길

【성명의 영문표기】

SHIN, Young Ghil

【주민등록번호】

431006-1009818

【우편번호】

449-912

【주소】경기도 용인시 구성면 마북리 연원마을 벽산아파트 126동
904호**【국적】**

KR

【심사청구】

청구

【취지】특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인
최규팔 (인) 대리인
이은선 (인)**【수수료】****【기본출원료】**

20 면 29,000 원

【가산출원료】

1 면 1,000 원

【우선권주장료】

0 건 0 원

【심사청구료】

10 항 429,000 원

【합계】

459,000 원

【첨부서류】

1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】

【요약】

본 발명은 클라불라네이트를 함유하는 코어층 및 아목시실린을 함유하고 코어층을 둘러싸는 외층으로 구성된 유핵정(Cored tablet)을 제공한다.

【대표도】

도 1

【색인어】

클라불라네이트, 아목시실린, 유핵정

【명세서】

【발명의 명칭】

아목시실린 및 클라불라네이트를 함유하는 유헤정{CORED TABLETS CONTAINING AMOXYCILLIN AND CLAVULANATE}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 본 발명에 따른 유헤정의 부분 절개 사시도이고,

도 2는 본 발명의 일실시예에 따른 유헤정의 단면도이다.

* 도면의 주요부분에 대한 부호의 설명

- | | |
|--------|----------|
| 1: 코어층 | 2: 필름코팅층 |
| 3: 외층 | 4: 필름코팅층 |

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<6> 본 발명은 아목시실린 및 클라불라네이트를 함유하는 유헤정에 관한 것이다. 더욱 구체적으로 본 발명은 클라불라네이트를 함유하는 코어층 및 코어층을 둘러싸면서 아목시실린을 함유하는 외층을 포함하는 유헤정에 관한 것이다.

- <7> 아목시실린은 반합성 광범위 스펙트럼의 β -락탐항생제이고 클라불라네이트는 β -락타마제 억제제로서 β -락타마제 매개된 내성 메커니즘에 대항하므로 클라불라네이트는 아목시실린과 함께 사용되어 아목시실린의 효율을 증가시키는 역할을 하며, 아목시실린/클라불라네이트 복합 제제는 오그멘틴(Augmentin™)이라는 상품명으로 시판되고 있다.
- <8> 아목시실린/클라불라네이트 복합 제제는 현재 필름 정제, 추잉 정제, 현탁제 등의 다양한 제형으로 시판되고 있는데 가장 빈번하게 사용되는 제형은 필름 정제 또는 정제이다.
- <9> 한편, 클라불라네이트는 습기에 매우 민감하여 수분이 존재할 경우 신속하게 분해된다. 식품의약품안전청 고시에 따르는 항생물질의약품기준에 의하면 아목시실린 자체의 수분은 11.5 ~ 14.5%이며, 클라불란산칼륨 자체의 수분은 1.5%이하이고, 아목시실린과 클라불란산칼륨이 2:1로 혼합되어 있는 원료의 수분은 7.5 내지 9.5%이다. 따라서, 클라불란산칼륨의 수분은 단독으로 존재시 1.5%이지만 아목시실린과 클라불란산칼륨을 혼합하여 타정하는 경우 7.5 내지 9.5%로 크게 높아져 보관 시 유효성분의 함량이 감소되어 안정성이 저하되는 문제가 발생할 수 있다.
- <10> 미국특허 제 6,051,255호에는 아목시실린 및 클라불라네이트 혼합물을 압축한 후 필름 코팅하여 정제를 제조하는 방법이 개시되어 있다.
- <11> 대한민국 특허 공개 제 1999-0087104호에는 아목시실린을 액체와 함께 페이스트를 형성하고 건조시켜 평균 부피 기준 입도가 $100\mu\text{m}$ 내지 $1000\mu\text{m}$ 인 보조제가 없는 응집체를 제조한 후 클라불라네이트와 혼합하여 직접분말압축법으로 아목시실린 및 클라불라네이트 함유 제제를 제조하는 방법이 개시되어 있다.

<12> 그러나 이러한 공지된 제형의 아목시실린/클라불라네이트 제제는 아목시실린/클라불라네이트를 함께 혼합하여 타정하므로 클라불라네이트가 아목시실린과 접촉함에 의해 수분함량이 증가하고, 또한 클라불라네이트가 외부에 필연적으로 노출될 수밖에 없어 보관 중 유효성분의 함량이 감소되어 안정성이 저하되는 문제가 있었다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<13> 이에 본 발명자들은 흡습으로 인한 클라불라네이트의 분해를 막으면서 간편한 제제화 공정에 의해 제조가능한 안정한 아목시실린/클라불라네이트 경구용 제형을 개발하고자 오랜 연구를 수행한 결과, 클라불라네이트를 코어층에 함유시키고 코어층을 둘러싸는 외층에 아목시실린을 함유시킨 유헤정 형태로 아목시실린/클라불라네이트 복합 제제를 제조할 경우, 클라불라네이트와 아목시실린의 접촉을 피하고 아목시실린이 함유된 외층이 외부로부터의 수분을 완벽하게 차단하여 코어층에 함유된 클라불라네이트가 안정화됨으로써 보다 우수한 약리학적 효과를 나타낼 수 있다는 사실을 발견함으로써 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

【발명의 구성 및 작용】

<14> 본 발명은 클라불라네이트를 함유하는 코어층 및 아목시실린을 함유하고 코어층을 둘러싸는 외층으로 구성된 유헤정(Cored tablet)을 제공한다.

<15> 본 발명에서는 클라불라네이트를 코어층에 함유시키고 아목시실린을 외층에 함유시켜 클라불라네이트와 아목시실린을 분리함으로써, 아목시실린과의 혼합으로 인한 수분 상승 및 외부로부터의 습기 유입을 회피하여 클라불라네이트가 함유된 코어층의 수분 함량을 최소화한다.

- <16> 본 발명에서 아목시실린은 바람직하게는 삼수화물 형태이고, 클라불라네이트는 바람직하게는 클라불린산 칼륨과 같은 알칼리 금속 염의 형태이다.
- <17> 본 발명에 따른 바람직한 실시예에서, 코어층은 필름 코팅되어 클라불라네이트와 아목시실린을 더욱 완벽하게 분리하여 클라불라네이트를 함유한 코어층의 수분 함량을 더욱 최소화한다.
- <18> 본 발명의 바람직한 실시예에서, 아목시실린을 함유한 외층도 필름 코팅되어 외부로부터의 수분 유입을 최소화한다.
- <19> 본 발명에 따른 유핵정의 구조는 도 1 및 도 2에 예시되어 있다.
- <20> 도 1을 참조하면, 본 발명에 따른 유핵정에서 클라불라네이트를 함유한 코어층이 정제의 중심에 위치하고 코어층을 둘러싸면서 아목시실린을 함유한 외층이 정제의 바깥쪽에 위치한다.
- <21> 도 2는 본 발명의 바람직한 일실시예에 따른 유핵정의 단면도이다. 도 2에서, 코어층과 외층은 각각이 필름 코팅되어 클라불라네이트와 아목시실린이 완전히 분리되고 외부로부터의 수분 유입도 차단된다.
- <22> 본 발명에 따른 유핵정에서, 아목시실린과 클라불라네이트의 중량비는 바람직하게는 1:1 내지 7:1, 더욱 바람직하게는 2:1 이다.
- <23> 본 발명은 또한 (i) 클라불라네이트와 약제학적으로 허용가능한 담체의 혼합물을 타정하여 코어층을 제조하는 단계; 및 (ii) 제조된 코어층을 아목시실린과 약제학적 허용가능한 담체의 혼합물에 넣고 타정하여 외층을 제조하는 단계를 포함하는, 클라불라네

이트를 함유하는 코어층 및 아목시실린을 함유하고 코어층을 둘러싸는 외층으로 구성된 유핵정을 제조하는 방법을 제공한다.

<24> 본 발명에 따른 제조방법은 바람직하게는 단계 (i)에서 제조된 코어층을 필름 코팅하는 단계를 추가로 포함한다.

<25> 본 발명에 따른 제조방법은 바람직하게는 단계 (ii)에서 제조된 외층을 필름 코팅하는 단계를 추가로 포함한다.

<26> 본 발명의 바람직한 실시예에 따른 아목시실린 및 클라불라네이트 함유 제제의 제조방법은 다음과 같다. 클라불라네이트와 약제학적으로 허용가능한 담체는 통상의 혼합기를 이용하여 혼합한 후 직접분말압축법 또는 건식과립압축법을 이용하여 코어층을 타정한다. 타정된 코어층은 통상의 필름 코팅제를 이용하여 필름 코팅한다. 필름 코팅된 코어층은 이중핵정 제조장치에 넣은 후 아목시실린 및 약제학적으로 허용가능한 담체와 혼합하여 재차 타정하여, 중심에 코어층을 갖는 외층을 제조하여 유핵정을 완성한다. 이후 외층을 필름 코팅한다.

<27> 본 발명에 따른 유핵정에는 부형제, 결합제, 붕해제, 활택제, 착색제 등의 약제학적으로 허용가능한 담체가 포함될 수 있다.

<28> 본 발명에 따른 유핵정에 포함될 수 있는 부형제는 통상의 부형제로서 바람직하게는 락토오스, 미결정셀룰로오스, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스, 옥수수전분, 감자전분, 밀전분, 백당, 포도당, 과당, 디-만니톨, 침강탄산칼슘, 덱스트린 및 메틸셀룰로오스, 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 부형제는 바람직하게는 정제 총 중량에 대하여 10 내지 90 중량%의 양으로 포함된다.

- <29> 본 발명에 따른 유핵정에 포함될 수 있는 결합제는 통상의 결합제로서 바람직하게는 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 덱스트린, 젤라틴, 메틸셀룰로오스, 히드록시셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스 및 폴리비닐알코올, 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 결합제는 바람직하게는 정제 총중량에 대하여 2 내지 40 중량%의 양으로 포함된다.
- <30> 본 발명에 따른 유핵정에 포함될 수 있는 봉해제는 통상의 봉해제로서 바람직하게는 전분글리콜레이트나트륨, 크로스포비돈, 크로스카멜로오스나트륨, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 전분, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘 및 에틸셀룰로오스, 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 봉해제는 바람직하게는 정제 조성물 총중량에 대하여 0.1 내지 30 중량%의 양으로 포함된다.
- <31> 본 발명에 따른 유핵정에 포함될 수 있는 활택제는 통상의 활택제로서 바람직하게는 스테아린산마그네슘, 탈크, 스테아린산 및 무수경질규산, 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 활택제는 바람직하게는 정제 총중량에 대하여 0.1 내지 20 중량%의 양으로 포함된다.
- <32> 또한, 필요에 따라서 착색제를 본 발명에 따른 유핵정에 포함시킬 수 있는데, 청색 1호 알루미늄레이크, 적색 40호 알루미늄레이크, 황색 203호 알루미늄레이크 등에서 선택한 1종 이상의 것으로서, 적당량 첨가한다.
- <33> 본 발명에 따른 유핵정의 코어층 및 외층을 필름 코팅하는데 사용되는 코팅제는 통상의 필름 코팅용 물질로서, 바람직하게는 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 에틸셀룰로

오스, 카르복시메틸에틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜 및 메타아크릴산 코폴리머 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 코팅제는 바람직하게는 정제 총중량에 대하여 0.5 내지 10 중량%의 양으로 포함된다.

<34> 코팅용 용액에는 상기한 코팅제 외에 프로필렌 글리콜, 미바세트, 글리세롤, 소르비톨, 글리세롤 트리아세테이트, 디에틸 프탈레이트, 트리에틸 시트레이트와 같은 가소제와 이산화티탄 안료 또는 산화철 안료와 같은 착색제 등을 함유할 수도 있다. 이들은 코팅공정을 원활히 해주고 피막의 성상을 향상시킬 수 있다.

<35> 아목시실린 및 클라불라네이트의 인체 투여량은 체내에서의 흡수도, 불활성화율, 배설속도, 환자의 연령, 성별 및 상태, 질병의 중증정도 등에 따라 적절히 선택되는데, 예를 들면 성인을 기준으로 1일 3회 투여시 단위 투여 형태는 아목시실린 250mg 및 클라불라네이트 125mg을 포함한다.

<36> 이하, 본 발명을 실시예에 의해 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나 본 발명의 범위가 이러한 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

<37> 실시예

<38> 실시예 1

<39> A. 클라불라네이트를 포함하는 코어층의 제조

<40> (1) 코어층의 제조

<41> 코어층 (정당 154mg)

<42> 클라불란산칼륨(역가로서) 125.0mg

<43> 미결정셀룰로오스 20.0mg

<57> 아목시실린삼수화물(역가로서) 250.0mg

<58> 미결정 셀룰로오스 40.0mg

<59> 히드록시프로필셀룰로오스 4.0mg

<60> 카르복시메틸셀룰로오스칼슘 10.0mg

<61> 스테아린산마그네슘 4.0mg

<62> 스테아린산마그네슘을 제외한 상기의 각 성분들을 브이타입 믹서를 사용하여 20분 간 혼합하고, 로울러 압축기(세종기계)를 사용하여 5-10 rpm의 롤러 속도 및 5-10 rpm의 스크류 속도에서 압축 조립하였다. 조립물을 #12 내지 #16 메쉬 스크린을 사용해 체과 하였다. 생성된 과립에 스테아린산 마그네슘을 5분간 혼합시킨 후, 실시예 1의 A에서 제조한 클라블라네이트 코어층과 혼합하여 10-30 rpm의 회전디스크 속도 및 타정속도에서 코어층을 함유하는 유핵정을 제조하였다.

<63> (2) 외층의 필름 코팅

<64> 히드록시프로필메틸셀룰로오스 20.0mg

<65> 이산화티탄 4.0mg

<66> 탈크 8.0mg

<67> 폴리에틸렌 글리콜 2.0mg

<68> 상기 각 성분을 적당량의 에탄올에 첨가하여 필름코팅액을 제조한 후 상기 실시예 1의 B-(1)에서 제조한 유핵정을 HCT-48 코팅기(Freund)를 사용하여 25-30℃, 4-5 rpm 팬 회전속도, 6-7 바(bar) 공기압 및 27% 이하의 상대습도에서 필름코팅하여 필름코팅된 유핵정을 제조하였다.

<69> 실시예 2

<70> A. 클라블라네이트를 함유하는 코어층의 제조

<71> (1) 코어층의 제조

<72> 코어층 (정당 100mg)

<73> 클라블란산칼륨(역가로서) 62.5mg

<74> 비바퍼(Vivapur™)12 30.5mg

<75> 히드록시프로필셀룰로오스 3.0mg

<76> 무수경질규산 2.0mg

<77> 스테아린산마그네슘 2.0mg

<78> 상기 실시예 1A(1)에서와 동일한 방법에 의해 코어층을 타정하였다.

<79> (2) 코어층의 필름 코팅

<80> 히드록시프로필메틸셀룰로오스 5.0mg

<81> 이산화티탄 2.0mg

<82> 에틸셀룰로오스 1.0mg

<83> 디에틸 프탈레이트 0.8mg

<84> 상기 각 성분을 적당량의 물에 첨가하여 필름코팅액을 제조한 후 상기 실시예 1A(2)에서와 동일한 방법에 의해 필름코팅된 클라블라네이트 코어층을 제조하였다.

<85> B. 아목시실린을 함유하는 외층의 제조

<86> (1) 외층의 제조

<87> 외층 (정당 200mg)

<88> 아목시실린삼수화물(역가로서) 125.0mg

<89> 비바퍼 12 63.0mg

<90> 히드록시프로필셀룰로오스 6.0mg

<91> 무수경질규산 4.0mg

<92> 스테아린산마그네슘 2.0mg

<93> 상기 실시예 1B(1)에서와 동일한 방법에 의해 유효정을 제조하였다.

<94> (2) 유효정의 필름 코팅

<95> 히드록시프로필메틸셀룰로오스 10.0mg

<96> 이산화티탄 4.0mg

<97> 에틸셀룰로오스 2.0mg

<98> 디에틸 프탈레이트 1.6mg

<99> 상기 각 성분을 적당량의 물에 첨가하여 필름코팅액을 제조한 후 상기 실시예 1B(2)에서와 동일한 방법에 의해 필름코팅된 유효정을 제조하였다.

<100> 실시예 3

<101> A. 클라불라네이트를 함유하는 코어층의 제조

<102> (1) 코어층의 제조

<103> 코어층 (정당 100mg)

<104> 클라불란산칼륨(역가로서) 62.5mg

<105> 루디프레스(Ludipress™) 30.5mg

<106> 히드록시프로필셀룰로오스 3.0mg

<107> 무수경질규산 2.0mg

<108> 스테아린산마그네슘 2.0mg

<109> 상기 실시예 1A(1)에서와 동일한 방법에 의해 코어층을 타정하였다.

<110> (2) 코어층의 필름 코팅

<111> 히드록시프로필메틸셀룰로오스 7.0mg

<112> 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트 2.0mg

<113> 폴리에틸렌글리콜 6000 1.0mg

<114> 상기 각 성분을 에탄올과 염화메틸렌 혼합액에 첨가하여 필름코팅액을 제조한 후
상기 실시예 1A(2)에서와 동일한 방법에 의해 필름코팅된 클라블라네이트 코어층을 제조
하였다.

<115> B. 아목시실린을 함유하는 외층의 제조

<116> (1) 외층의 제조

<117> 외층 (정당 300mg)

<118> 아목시실린삼수화물(역가로서) 125.0mg

<119> 루디프레스(Ludipress™) 163.0mg

<120> 히드록시프로필셀룰로오스 6.0mg

<121> 무수경질규산 4.0mg

<122> 스테아린산마그네슘 2.0mg

<123> 상기 실시예 1B(1)에서와 동일한 방법에 의해 유효정을 제조하였다.

<124> (2) 유효정의 필름 코팅

<125> 히드록시프로필메틸셀룰로오스 10.0mg

<126> 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트 4.0mg

<127> 에틸셀룰로오스 4.0mg

<128> 폴리에틸렌글리콜 6000 2.0mg

<129> 상기 각 성분을 에탄올과 염화메틸렌 혼합액에 첨가하여 필름코팅액을 제조한 후
상기 실시예 1B(2)에서와 동일한 방법에 의해 필름코팅된 유효정을 제조하였다.

<130> 비교예 1

<131> A. 나정의 제조 (1정당 439mg)

<132> 클라불란산칼륨(역가로서) 125.0mg

<133> 아목시실린삼수화물(역가로서) 250.0mg

<134> 미결정셀룰로오스 30.0mg

<135> 히드록시프로필셀룰로오스 6.0mg

<136> 카르복시메틸셀룰로오스칼슘 20.0mg

<137> 스테아린산마그네슘 8.0mg

<138> 상기 실시예 1A(1)에서와 동일한 방법에 의해 나정을 제조하였다.

<139> B. 외피 필름 코팅

<159> 상기 각 성분을 적당량의 물에 첨가하여 필름코팅액을 제조한 후 상기 실시예 1A(2)에서와 동일한 방법에 의해 필름정을 제조하였다.

<161> A. 나정의 제조 (1정당 307.5mg)

<164>	루디프레스™	100.0mg
-------	--------	---------

<166> 무수정질규산 5.0mg

<167> 스테아린산마그네슘 3.0mg

<168> 상기 실시예 1A(1)에서와 동일한 방법에 의해 나정을 제조하였다.

<169> B. 외피 필름 코팅

<170> 히드록시프로필메틸셀룰로오스 10.0mg

<171> 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트 4.0mg

<172> 에틸셀룰로오스 4.0mg

<173> 폴리에틸렌글리콜 6000 2.0mg

<174> 상기 실시예 1A(2)에서와 동일한 방법에 의해 필름정을 제조하였다.

<175> 시험예 1

<176> 클라불라네이트와 아목시실린의 안정성 실험

<177> 상기 실시예 1 내지 3 및 비교예 1 내지 3에서 제조한 필름정 각 20정을 대상으로 식품 의약품안전청 고시 제2000-7호의 안정성 시험 기준에 따라 40℃, 75%상대습도의 조건하에서 보관하는 가속시험을 실시하여 클라불라네이트 및 아목시실린의 함량을 측정하였다. 함량 측정은 항생물질의약품기준에 수록되어 있는 「아목시실린-클라불란산 칼륨정」의 정량법에 따라 아래의 칼럼 및 조건으로 수행하였다.

<178> i) 칼럼 : Capcell-pak C18 UG120 (4.6mm X 25cm, 5um, shiseido)

<179> ii) 이동상 : pH6.0 완충액(주1)

<180> (주1)완충액: 개미산암모늄 6.3g을 물 750ml에 넣어 녹이고 개미산 또는 암모니아 시액을 사용하여 pH6.0으로 조절한 후 메탄올 30ml를 넣고 다시 물을 넣어 정확하게 1L로 한다.

<181> iii)유동속도: 1ml/분

<182> iv)검출파장: 자외부흡광광도계(230nm)

<183> 클라불라네이트와 아목시실린의 함량의 평균값은 하기 표 1에 나타낸 바와 같다.

<184> 표 1

<185> 필름정 중의 클라불라네이트 및 아목시실린의 함량(%)

<186> 구 분		실시예			비교예		
		1	2	3	1	2	3
클라블라네이트	초 기	100.3	100.5	99.8	100.1	99.7	100.5
	1개월	99.8	99.5	98.9	93.7	92.5	90.4
	2개월	99.7	98.7	97.8	85.9	86.3	84.5
	4개월	97.8	96.5	96.1	78.5	79.8	76.8
아목시실린	초 기	101.2	100.8	99.7	99.9	100.7	101.1
	1개월	100.2	99.7	98.7	96.4	97.2	98.6
	2개월	98.9	98.2	97.6	94.7	93.6	96.7
	4개월	98.1	97.1	96.4	90.6	89.7	92.5

<187> 표 1에서 알 수 있는 바와 같이, 실시예 1 내지 3의 필름정은 4 개월의 보관기간 경과 후, 클라블라네이트의 함량이 97.8%, 96.5%, 96.1%로서 96% 이상이었던 반면, 비교예 1내지 3의 필름정은 클라블라네이트의 함량이 78.5%, 79.8%, 76.8%로서 함량이 크게 저하되었다. 아목시실린의 경우도 실시예 1 내지 3에 따른 필름정에서는 함량 저하가 거의 없었으나 비교예 1 내지 3에 따른 필름정에서는 함량 저하가 컸다. 따라서, 본 발명에 따른 필름정은 클라블라네이트 및 아목시실린의 안정성이 종래의 필름정에 비해 월등히 우수함을 알 수 있었다.

【발명의 효과】

<188> 따라서, 클라블라네이트를 함유하는 코어층 및 아목시실린을 함유하고 코어층을 둘러싸는 외층으로 구성된 본 발명에 따른 유효정은 유효성분, 특히 클라블라네이트의 안정성을 향상시킬 수 있다.



【특허청구범위】

【청구항 1】

클라불라네이트를 함유하는 코어층 및 아목시실린을 함유하고 코어층을 둘러싸는 외층으로 구성된 유핵정(Cored tablet).

【청구항 2】

제 1 항에 있어서, 코어층이 필름 코팅된 유핵정.

【청구항 3】

제 2 항에 있어서, 외층이 필름 코팅된 유핵정.

【청구항 4】

제 1 항에 있어서, 아목시실린과 클라불라네이트의 중량비가 1 : 1 내지 7:1인 유핵정.

【청구항 5】

제 4 항에 있어서, 아목시실린과 클라불라네이트의 중량비가 2 : 1 인 유핵정.

【청구항 6】

(i) 클라불라네이트와 약제학적으로 허용가능한 담체의 혼합물을 타정하여 코어층을 제조하는 단계; 및

(ii) 제조된 코어층을 아목시실린과 약제학적 허용가능한 담체의 혼합물에 넣고 타정하여 외층을 제조하는 단계를 포함하는, 제 1항에 따른 유핵정을 제조하는 방법.



【청구항 7】

제 6 항에 있어서, 단계 (i)에서 제조된 코어층을 필름 코팅하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

【청구항 8】

제 7 항에 있어서, 단계 (ii)에서 제조된 외층을 필름 코팅하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

【청구항 9】

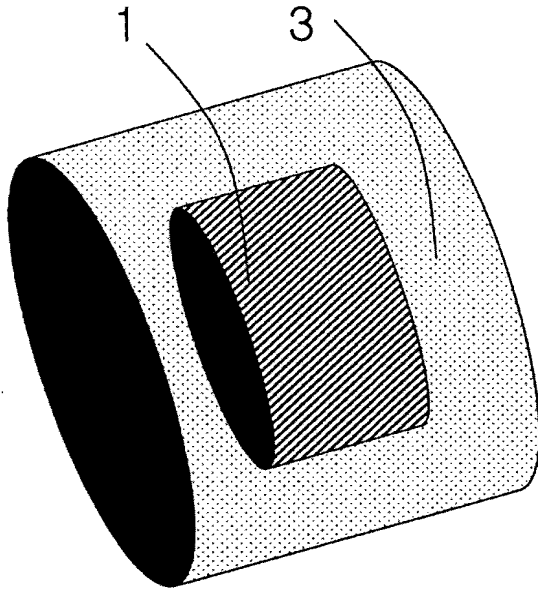
제 6항에 있어서, 아목시실린과 클라불라네이트의 중량비가 1 : 1 내지 7 : 1인 방법.

【청구항 10】

제 9항에 있어서, 아목시실린과 클라불라네이트의 중량비가 2 : 1인 방법.

【도면】

【도 1】



【도 2】

